Sonder-Abdruck

aus dem

Archiv für klinische Chirurgie.

(Verlag von August Hirschwald in Berlin.)

Sonder-Abdruck
aus dem Archiv für klin. Chirurgie. Bd. 90. Heft 3.

(Aus der Königl. chirurg. Universitätsklinik zu Berlin. — Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Bier.)

Experimentelle Erzeugung des Carcinoms beim Hunde.[1]

Von

Dr. Anton Sticker,
Oberassistent.

Nachdem durch die experimentelle Krebsforschung der letzten Jahre die Uebertragbarkeit des Plattenepithelkrebses, des Carcinoms und des Adenocarcinoms der Mamma, des Carcinoma sarcomatodes, des Spindelzellensarkoms, des Rundzellensarkoms, des Chondrosarkoms, des Osteosarkoms durch hundert- und tausendfältige Thierversuche nachgewiesen, erschien die Frage gerechtfertigt, ob es überhaupt eigentliche primäre Krebse gebe, primäre Krebse in dem Sinne, dass präformirte Epithelzellen oder Bindesubstanzzellen des Körpers sich in Krebszellen umwandeln. Die These wurde aufgestellt: Primäre Krebse können wie die Recidive und die Metastasen aus präformirten Krebszellen hervorgehen. Diese haben einen ektogenen Ursprung und sind nach der einen Ansicht — ich erinnere nur an Kelling — mit menschlichen Zellen garnicht verwandt; nach der andern Ansicht — ich selbst sprach mich dahin aus — in jedem Falle arteigene Zellen, sehr oft aber körperfremde. Hält man an der Arteigenheit der Zellen fest, so muss man zugeben, dass die Genese einer transplantablen Neubildung irgendwann einmal in einem Individuum stattgefunden hat. Ueber das „Wie" gab die bisherige Forschung keinen Aufschluss.

[1]) Vorgetragen am 2. Sitzungstage des XXXVIII. Congresses der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 15. April 1909.

Il reste à réaliser l'inoculation vraie, en dehors de l'intervention de la cellule cancéreuse vivante, so lautet nach Borrel[1]) das noch ungelöste Krebsproblem und in gleichem Sinne sprach sich Orth[2]) neuerdings in einer Abhandlung vor der Academie aus: Die Hauptaufgabe wird sein, durch örtliche Einwirkungen Epithelzellen am Orte zu pathologischer Wucherung und womöglich zur Krebsbildung zu bringen.

Nun meint aber Ribbert[3]), dass die Tumoren, insbesondere das Carcinom des Menschen und der Thiere, unter Bedingungen entstehen, die viel zu complicirt sind, als dass wir sie nachahmen können. Ob dieser Satz in vollem Umfange aufrecht erhalten werden kann, mögen meine heutigen Mittheilungen entscheiden. Jedenfalls deuten die Worte dieses bedeutenden Forschers die Schwierigkeit des Problems an und sollen mich mässigen in der allzugrossen Verallgemeinerung meiner Befunde.

Ich bin im Stande, Ihnen heute die Präparate eines malignen Tumors des Hundes zu demonstriren, welcher zum Typus des alveolären Carcinoms gehört, zahlreiche Metastasen bis zur Grösse einer Kastanie in die Lunge und in die Scheide setzte und dessen experimentelle Erzeugung unabhängig von präformirten Carcinomzellen geschah.

Ich impfte am 8. April 1907 eine 7 Jahre alte Collihündin in die Unterhaut beider Brustwandungen in die Gegend der beiden vorderen Mammadrüsen, und zwar linkerseits mit dem 45 tägigen Impftumor eines transplantablen Spindelzellensarkoms des Hundes — über dessen Herkunft ich vor 2 Jahren auf dem Chirurgencongress[4]) berichtete —, rechterseits mit einer Mischung ebendesselben Tumors mit einem Spindelzellensarkom des Menschen[5]). Die eingeimpfte Masse des Spindelzellensarkoms des Hundes wurde linkerseits glatt resorbirt; rechterseits war bis zum 8. Tage eine fingerstarke Schwellung zu bemerken, an deren Stelle vom 15. Tage ab eine Kette linsen- bis bohnengrosser Tumoren auftrat, welche am 26. Tage plötzlich verschwand.

---

[1]) Borrel, Le Problème du cancer. S. 73. 1907.
[2]) Orth, Internat. Wochenschr. f. Wissenschaft. 20. Februar 1909.
[3]) Ribbert, Beiträge zur Entstehung der Geschwülste, Bonn 1907. S. 3.
[4]) Sticker, Erfolgreiche Uebertragung eines Spindelzellensarkoms des Oberarms beim Hunde. Münch. med. Wochenschr. No. 33. 1907.
[5]) Osteosarkom aus der Privatpraxis von Prof. Borchardt.

Die Implantation der Sarkommasse war absichtlich im Bereiche der Mammardrüsen erfolgt, weil ich im Verlauf meiner Sarkomübertragungen bei Hunden schon einmal die Entstehung eines Mammacarcinoms beobachtet hatte, worauf ich noch zu sprechen komme.

Bis zum 55. Tage war an der Mamma ausser der vorhin geschilderten vorübergehenden reactiven Schwellung nichts zu bemerken. Von da ab glaubte ich ein allmähliches Kleinerwerden der Mamilla zu beobachten, welche am 87. Tage vollständig eingezogen war, während die anderen Zitzen etwa $1^1/_2$ cm Länge behielten. Im Mammargewebe selber konnte ich einen bohnengrossen Tumor palpiren, auch die Achseldrüse der rechten Seite war vergrössert.

Am 96. Tage war der Mammatumor saubohnengross, nach einem halben Jahre haselnusskerngross, nach Ablauf eines Jahres kastaniengross. Am 661. Tage hatte der Tumor die Grösse eines Hühnereies erreicht. Er wurde exstirpirt und zum grössten Theile auf andere Hunde verimpft. Die makro- und mikroskopische Untersuchung ergab das typische Bild eines alveolären Carcinoms.

Bei der am 714. Tage vorgenommenen Tödtung fanden sich ausser einem haselnussgrossen Recidiv zahlreiche Metastasen bis zu Kastaniengrösse in den Lungen. Unter der Schleimhaut der Vagina zahlreiche linsen- bis haselnussgrosse Tumoren[1]).

Das histologische Bild des Primärtumors war folgendes: Die Geschwulst zeigt einen deutlichen alveolären Bau. Die Alveolen von verschiedener Grösse und meist nur durch geringe Bindegewebszüge voneinander abgegrenzt, sind von epithelartigen Zellen völlig ausgefüllt. Nur an wenigen Stellen erkennt man noch deutlich eine ursprüngliche Drüsenstructur, indem eine einschichtige Lage von cubischen Epithelzellen einen kleinen runden Hohlraum umschliesst.

Zahlreiche Mitosen deuten die lebhafte Proliferation der Zellen an, deren Leiber gross und mit rundlichen Kernen versehen sind. Wo die in Alveolen zusammengedrängten soliden Zellnester eine bestimmte Grösse überschreiten, erscheint das Centrum zerfallen.

---

[1]) Ein haselnusskerngrosser Tumor war intra vitam am 264. Tage am oberen Scheidegewölbe palpirt worden: am 570. Tage neue Knötchen in der Umgebung desselben und in der Nähe des Orificium urethrae.

An einzelnen Stellen dehnt sich der Zerfall über die ganzen Alveolen aus und man sieht von der Peripherie allseitig das insteralveoläre Bindegewebe hineinwuchern.

Auch in den Lungenmetastasen herrscht der alveoläre Bau vor; der Zerfall erscheint stärker als im Primärtumor. Inmitten der Geschwulstmassen liegen einzelne Lungenalveolen und Bronchioli mit vollständig cubischem Epithel.

Ein interessanter Befund wurde bei einem der mit dem experimentell erzeugten Mammatumor geimpften Hunde erhoben. Der Hund gelangt 8 Tage nach der Implantation zur Section. Es fanden sich überall an der Peripherie der von granulirendem Gewebe durchzogenen Impfmasse deutliche Drüsenanlagen, Bilder, wie wir sie bei der jugendlichen Anlage der Milchdrüse zu sehen gewohnt sind. Diese Präparate machen ersichtlich, dass das alveoläre Carcinom aus gewucherten Milchdrüsengängen hervorgegangen und bei seiner Ueberimpfung von Neuem dieses Stadium durchlaufen musste. Ich behalte mir vor, über den weiteren Verlauf der Impfungen, welche mit der gleichen Tumormasse am 28. Januar d. J. bei 7 anderen Hunden und mit metastatischem Lungenkrebs am 12. März d. J. bei 4 Hunden vorgenommen wurden, in späterer Zeit Mittheilung zu machen.

Das geschilderte experimentelle Ergebniss, die Erzeugung eines Mammacarcinoms durch Einimpfung eines Spindelzellensarkoms in die Brustdrüse eines Hundes, erscheint vorerst so fremdartig, dass, wenn es ganz vereinzelt dastände, ich es kaum gewagt hätte, darüber heute schon zu berichten. Ich erwähnte jedoch schon, dass ich nach intramammärer Tumorverimpfung schon einmal die Entstehung eines Mammacarcinoms beobachtete. Dieser Fall hatte ebensowenig wie der zuerst geschilderte mit der Uebertragung eines Carcinoms etwas zu thun. Es handelte sich um eine Terrierhündin, welche ich durch die Freundlichkeit des Prof. Bashford am 8. Juli 1905 erhalten hatte. Die Hündin war in London mit Rundzellensarkom in der Leistengegend geimpft worden. Es fanden sich in der rechten Kniefalte 1 bohnengrosse und 2 kastaniengrosse Knoten; an der inneren Seite des linken Oberschenkels ein haselnussgrosser Knoten. In 189 Tagen wuchsen die Tumoren zur Kinderfaust-, Doppelkastanien- und Hühnereigrösse heran. Es trat dann später spontane Heilung ein, deren

Art und Weise ich nicht beobachtete und deren Zeitpunkt ich nicht genau bestimmen konnte, da inzwischen meine Uebersiedelung nach Berlin erfolgt war und die Hündin lange Zeit in Pension gegeben werden musste. Am 5. Juni 1906 bemerkte ich in der linken hinteren Mammardrüse, dicht unter der Haut $^1/_2$ cm neben der Mammilla, einen erbsengrossen Knoten von derberer Consistenz als die früheren Sarkomknoten. Er schimmerte bläulich durch die zarte Haut hindurch und entwickelte sich bis zum 25. Januar 1907, also in 234 Tagen bis zu Kirschgrösse. Die Exstirpation ergab das typische Bild eines scirrhösen Brustdrüsenkrebses.

Es trat weder ein Recidiv auf, noch wurden bei der nach $^5/_4$ Jahren gemachten Section Metastasen in inneren Organen gefunden. Die Weiterverimpfung auf 6 Hunde verlief ergebnisslos.

Ich schloss aus dieser Beobachtung, dass Geschwulstbildungen im Bereiche des Mammargewebes Epithelwucherungen nach Art eines Carcinoms veranlassen könnten und versuchte unter Abweichung von meiner bisherigen Impfmethode, bei welcher ich stets das lockere Unterhautbindegewebe der seitlichen Brustwände dem straffen Gewebe der Mammargegend vorgezogen, in diesem Sinne experimentell vorzugehen; mit welchem Erfolge, habe ich Eingangs meines Vortrages geschildert. Statt des Rundzellensarkoms hatte ich dieses Mal ein transplantables Spindelzellensarkom gewählt.

Ich glaube nicht, dass man darüber ernsthaft discutiren wird, ob nicht das Rundzellen- bezw. das Spindelzellensarkom sich in einen epithelialen Tumor umgewandelt habe. Es handelt sich nicht um schwer definirbare Tumoren mit stark anaplastischen Zellen, sondern um wohlausgesprochene Typen, von denen kein ernsthafter Pathologe ein Ineinanderübergehen annehmen wird.

Die Auffassung, dass es sich in den vorliegenden Fällen um die zufällige Beobachtung der spontanen Entstehung eines Carcinoms unabhängig von der Impfung handeln könne, darf bei der sorgfältigen Befunderhebung zurückgewiesen werden, um so mehr, wenn man sich folgende Thatsachen der experimentellen Geschwulstforschung vergegenwärtigt.

Es ist in den letzten Jahren von Ehrlich, Loeb, Bashford und Liepmann übereinstimmend beobachtet worden, dass ein lange

Zeit als Carcinom fortgezüchteter Mäusetumor sich in ein Spindelzellensarkom umwandelte. Ein directer Uebergang der Carcinomzellen in Sarkomzellen erscheint völlig ausgeschlossen; dagegen glaubt Ehrlich — und diesem stimmen die übrigen Forscher zu —, dass sich diese Fälle durch eine Reizwirkung erklären lassen, welche von den Carcinomzellen ausging und in einer gewissen Phase der Entwicklung die sarkomatöse Untartung des bindegewebigen Geschwulstgerüstes bedingte.

Sodann hat Lewin im Verlaufe der Uebertragungen eines Adenocarcinoms der Ratte die Entstehung eines Cancroids, eines Spindelzellensarkoms und eines Rundzellensarkoms beobachtet.

Ferner sah Borrel[1]) nach Verimpfung eines Adenocarcinoms der Maus in der Nähe der Impfstelle tumorartige, epitheliale Knospenbildung des Hautepithels.

Hier haben wir also im Gegensatz zu den zahlreichen, mit allen erdenklichen Mitteln angestellten, aber fehlgeschlagenen Versuchen bösartige Geschwülste zu erzeugen, die gesicherten Beobachtungen der Entstehung echter bösartiger Geschwülste und zwar nach Einwirkung eines lebenden wuchernden Gewebes in normalen Thieren.

Was den heute vorgetragenen Fall von den bisher beobachteten unterscheidet, ist der Umstand, dass auf die Einimpfung von Sarkomgewebe ein Carcinom entstand, während früher bei Ueberimpfung von Carcinomgewebe Sarkomentwicklung beobachtet wurde.

Zu erörtern ist noch, ob die Reizwirkung des eingeimpften Materials auf das Drüsenepithel der Mamma nur dem Spindelzellensarkom des Hundes oder auch dem gleichzeitig mitverimpften Spindelzellensarkom des Menschen zugeschrieben werden muss.

Wenn man Organstücke oder Geschwulstgewebe bei einer andern Species implantirt, so gehen sie dort regelmässig zu Grunde, ein Anwachsen im fremden Körper ist ausgeschlossen. Die absterbenden Theile bringen aber, sei es durch Druck oder ihre Zerfallsproducte, bisweilen Nekrose des umgebenden Gewebes, dann aber auch entzündliche und regenerative Wucherungen hervor. Diese progressiven Processe können je nach Art der transplan-

---

[1]) Borrel, Le Problème du Cancer. Paris 1907. p. 54.

tirten Stücke sehr bedeutend sein. Findet die Implantation in ein drüsiges Organ statt, so werden auch regenerirte Drüsentheile wiedergefunden. So erwähnt Ribbert auf der Naturforscherversammlung in Cassel einer geschwulstähnlichen Neubildung, deren Entstehen Bendix in einer Hundemamma beobachtete, in welche er ein Stück eines Rectumcarcinoms vom Menschen einbrachte. Am lebenden Thiere hatte es den Eindruck gemacht, als sei aus dem transplantirten Carcinom ein grösserer Tumor entstanden. Die histologische Untersuchung ergab aber, dass es sich um ein regelmässig drüsig gebautes, offenbar aus einem Mammaabschnitt hervorgegangenes Gebilde handelte, welches mit cubischem Epithel und dilatirten Drüsenräumen versehen war.

Hierher gehören auch die Versuche von Kelling, welcher nach Injicirung von Schneckenzellen, später auch von im Mörser zerriebenen Hühnerembryonen bei Hunden Tumoren in der Leber erzeugte, welche adenomähnliche epitheliale Bildungen enthielten. Hier handelte es sich unzweifelhaft um Gallengangswucherungen, wie sie als Ausdruck einer Regeneration nach Untergang von Lebergewebe in grossem Umfange auftreten können und wie sie Ribbert[1]) in einer die Leberregeneration betreffenden Arbeit deutlich beschrieb.

Aber diese entzündlichen und regenerirenden Wucherungen des Drüsenepithels nach Fremdkörperimplantation behalten stets einen gutartigen Charakter und sind in Parallele zu setzen mit den durch rein mechanische Momente erzielten Drüsenepithelwucherungen. So beobachtete Ribbert nach Unterbindung des Ausführungsganges der Speicheldrüsen beträchtliche Zunahme des Umfanges der Drüsengänge durch Schichtung des cubischen Epithels und Hohlraumbildung.

Anders verhält es sich aber in einem von Roger mitgetheilten Falle[2]). Mme Girard-Mangin brachte in das Peritoneum einer weissen Ratte ein Stück menschlichen Krebses — Mammacarcinom. — Das Thier starb nach 52 Tagen und in der Bauchhöhle fand sich ein eiförmiger Tumor von 5 cm Länge, 4 cm Breite im Netz, dessen mikroskopische Untersuchung ein Spindelzellensarkom ergab.

---

[1]) Ribbert, Archiv f. Entwickelungsmechanik. 18.
[2]) G. H. Roger, Le Cancer. La Presse médicale. 1906. No. 100.

Roger wirft mit Recht die Frage auf, ob das Carcinom nicht den Anreiz zu dem histologisch vollständig verschiedenen Tumor gegeben habe.

Ich lasse also die Frage nach der mitbestimmenden Wirkung des menschlichen Sarkoms auf die Carcinomentwicklung in meinem Falle bis zur Entscheidung weiterer Experimente offen.

Wir haben heute kennen gelernt, dass durch die experimentelle Krebsforschung eine bisher ungekannte Reizwirkung aufgedeckt wurde, welche im Stande ist, aus gesundem Gewebe malignes Geschwulstgewebe zu erzeugen. Die bisher chemisch oder mechanisch fassbaren Reize, welche für die causale Genese des Carcinoms beschuldigt worden sind — das Tabakrauchen, insbesondere das Pfeifenrauchen für die Entstehung der Krebse der Lippen und des Mundes, der langdauernden Beschäftigung mit Paraffin und Schornsteinfegerruss für die Entstehung typisch gelagerter Hautkrebse, die Röntgenstrahlen — sie alle sind bis jetzt dem Experimente nicht zugängig gewesen und haben auch meines Erachtens nur vereinzelte Bedeutung für die Genese des Carcinoms.

Implantation und **Irritation** — das sind die beiden durch die experimentelle Krebsforschung aufgedeckten Entstehungsmöglichkeiten des Krebses, ohne damit sagen zu wollen, dass es die einzigen sind.

Meines Erachtens sind alle malignen Tumoren mit schneller Wachsthumstendenz auf implantirte Keime zurückzuführen, wie ja auch das Experiment lehrt, dass die Wachsthumsfähigkeit aller transplantablen Tumoren durch Passage sich stetig steigert.

Dass die Plattenepithelkrebszellen sich anfänglich mit den Zellen der äusseren Haut, die Epithelien eines Magen- oder Darmkrebses mit dem Darmepithel gewissermaassen in eine Deckzelllage schliessen, eine solche Angliederungstendenz darf nicht merkwürdig erscheinen, wenn man daran festhält, dass die Krebszellen arteigene Zellen sind und dem von Borns aufgedeckten Gesetz folgen, nach welchem die gleichnamigen Zellarten und Gewebsanlagen sich aufsuchen und verwachsen. Dieses „Sicherkennen“ erklärt nach der geistreichen Ansicht des allzufrüh verstorbenen Pathologen Eugen Albrecht genügend die Angliederungstendenz der Krebsepithelien. Ich meine also, dass die von Ribbert angeführten Anfangsstadien, aus denen sich mit aller Deutlichkeit

ergeben soll, dass die an Ort und Stelle befindlichen Epithelien es sind, durch deren wurzelförmiges Hineinsprossen in das Bindegewebe das Carcinom entsteht, nicht gegen eine ektogene Abstammung der Krebszellen sprechen.

Neben der Implantation haben wir heute eine zweite Entstehungsmöglichkeit des Carcinoms kennen gelernt, die Entstehung durch Irritation. Es gelangen Geschwulstelemente in einen gesunden Körper und reizen nach Art eines Infectionserregers präformirte Körperzellen zur Wucherung. So sahen wir Carcinomelemente das Bindegewebe reizen und Sarkomgeschwülste entstehen, Drüsenkrebselemente das Plattenepithel der äusseren Haut reizen und Cancroide sich bilden und endlich Sarkomelemente das Drüsenepithel der Mamma reizen und Drüsenkrebse sich entwickeln.

Es wird vielleicht gut sein, für diese Art der malignen Geschwülste, welche also gewissermaassen aus einer Art in die andere übergehen, einen besonderen Namen zu wählen, ich schlage die Bezeichnung Mutationsgeschwülste vor.

Giebt es solche Mutationsgeschwülste auch beim Menschen? Prof. Schmorl in Dresden theilte mir vor Jahren bei einem Besuche einen eclatanten Fall mit. Ein Schilddrüsentumor von Hühnereigrösse wird entfernt und erweist sich als Adenocarcinom. Das sich bald einstellende Recidiv wird ebenfalls entfernt und zeigt neben carcinomatösen Partien deutlich sarkomatöse Entartung des Stromas. Bei der Section fanden sich ein kindskopfgrosser Tumor am Halse und zahlreiche Metastasen in inneren Organen. Alle Tumoren erwiesen sich als Sarkome, nirgends mehr fanden sich carcinomatöse Stellen.

Mit der Sicherstellung der Mutationsgeschwülste fällt aber ein Haupteinwand fort, den man gegen die Verallgemeinerung der Ansteckungsfähigkeit des Krebses aus der Implantationsmöglichkeit bisher erhoben hat. Noch jüngst sagte Orth in der oben citirten Abhandlung, dass aus einem epidermoidalen Krebs der Haut oder des Kehlkopfes unmöglich durch Transplantation von Krebszellen ein gewöhnlicher Brustdrüsen- oder Magenkrebs hervorgerufen werde, sondern wenn solche Krebse in der Familie oder bei der Umgebung eines Krebskranken auftreten sollten, könnte es sich nicht um Ableger des Krebses des zuerst Erkrankten, sondern um neue selbständige primäre Krebsbildungen handeln.

Wir erkennen jetzt, dass bei der Beobachtung verschiedenartiger Krebse in manchen Familien, in manchen Häusern, in manchen Orten, z. B. Kehlkopfkrebs des Mannes und Brustdrüsen- oder Gebärmutterkrebs des Weibes die Möglichkeit der Ansteckung nicht a priori auszuschliessen ist. Mag man correct in diesen Fällen von Irritation oder Mutation, nicht von Implantation sprechen.

Ich resumire mich kurz dahin: Es ist der experimentellen Krebsforschung gelungen, die bekanntesten Typen der malignen Geschwülste von Thier auf Thier fortzupflanzen, also die Uebertragungsmöglichkeit des Krebses durch Implantation sicherzustellen.

Es ist fernerhin der experimentellen Krebsforschung gelungen durch örtliche Einwirkung eines Reizes, der von lebendem wuchernden Gewebe ausgeht, aus präformirten Epithelzellen beim gesunden Thiere Carcinom zu erzeugen, also die autochthone Entstehung des Krebses durch Irritation sicherzustellen.
